



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :  C07H 17/00		(11) Numéro de publication internationale: WO 93/05057  (43) Date de publication internationale: 18 mars 1993 (18.03.93)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00846            (22) Date de dépôt international: 4 septembre 1992 (04.09.92)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité:            91/10927 4 septembre 1991 (04.09.91) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): IREPA            (INSTITUT REGIONAL DE PROMOTION DE LA RECHERCHE APPLIQUEE) [FR/FR]; 21, rue du Hâvre, F-67100 Strasbourg (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et            (75) Inventeur/Déposant (<i>US seulement</i>): MERTZ, Alfred, Adophe, Henri [FR/FR]; 36, rue du Verger, F-67400 Illkirch-Graffenstaden (FR).</p>		<p>(74) Mandataires: KOCH, Gustave etc. ; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75009 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AU, CA, CS, HU, JP, KR, LK, NO, RU, SE, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIZING GLUCURONIDES OF 4,5-EPOXY MORPHINANES            (54) Titre: PROCEDE DE SYNTHESE DE GLUCURONIDES D'EPOXY-4,5 MORPHINANES</p> <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A method for synthesizing glucuronides of 4,5-epoxy morphinananes having formula (I). The method comprises, optionally after acetylation, a first step of reacting a compound of formula (I') with a derivative of formula (II), and a second step of hydrolyzing the resulting compound. The method is characterized in that the hydrolysis step is performed by means of at least one alkali metal, preferably lithium, which is provided in the form of a metal or of at least one salt.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Procédé de synthèse de glucuronides d'époxy-4,5 morphinananes représentés par la formule (I). Ce procédé comprend, après acétylation s'il y a lieu, dans une première étape, la réaction d'un composé de formule (I') avec un dérivé de formule (II) et dans une deuxième étape, l'hydrolyse du composé ainsi obtenu. Ce procédé est caractérisé par le fait que l'étape d'hydrolyse est effectuée par action d'au moins un métal alcalin, de préférence le lithium, ledit métal alcalin étant mis en œuvre sous la forme métallique ou sous la forme d'au moins un sel.</p>		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	MN	Mongolie
AU	Australie	FR	France	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NO	Norvège
BG	Bulgarie	CR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	PT	Portugal
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CH	Suisse	KR	République de Corée	SE	Suède
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Lichtenstein	SK	République slovaque
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	SU	Union soviétique
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TD	Tchad
DE	Allemagne	MG	Madagascar	TG	Togo
DK	Danemark	ML	Mali	UA	Ukraine
ES	Espagne			US	Etats-Unis d'Amérique

## 1

PROCEDE DE SYNTHESE DE GLUCURONIDES  
D'EPOXY-4,5 MORPHINANES

L'invention a pour objet un procédé de synthèse  
5 de glucuronides d'époxy-4,5 morphinanes.

Par l'expression "glucuronide d'époxy-4,5 morphinane", on désigne le résultat de la réaction de l'acide glucuronique ou de l'un de ses dérivés avec un époxy-4,5 morphinane, tel que par exemple la morphine.

10 Ces glucuronides, qui se forment dans l'organisme lors du métabolisme des époxy-4,5 morphinanes, sont au nombre de trois dans le cas de la morphine, à savoir le 3-, le 3,6- et le 6- glucuronide de morphine ; le dérivé 3- qui se forme majoritairement lors dudit métabolisme est un antagoniste de celle-ci, c'est-à-dire ne présente pas l'activité analgésique de la morphine sur le système nerveux central et sur la motilité gastro-intestinale, et aurait même un rôle important dans le phénomène de la tolérance à la morphine ; les dérivés  
15 3,6- et 6- (le premier étant formé minoritairement par rapport au second) sont non seulement des agonistes de la morphine mais présentent même une activité analgésique supérieure à celle-ci, ce qui rend ces dérivés 3,6- et 6- particulièrement intéressants, notamment pour  
20 le traitement de la douleur.  
25

Ces glucuronides d'époxy-4,5 morphinanes ont été identifiés par Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) et par spectrométrie de masse ; jusqu'à ce jour, ils n'ont pas pu être utilisés comme médicaments  
30 en raison de leur coût de fabrication.

En effet, ils ont été obtenus jusqu'à présent par extraction à partir d'urines, ou par synthèse enzymatique à très petite échelle.

Par ailleurs, deux procédés de synthèse de glucuronides de morphine par voie chimique ont été publiés  
35

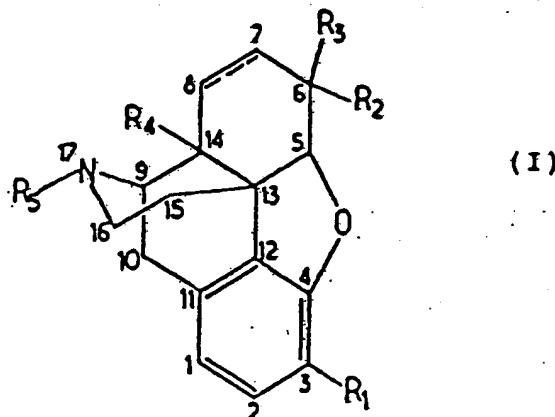
à ce jour. Dans leur aspect le plus général, ces procédés consistent essentiellement en l'hydrolyse d'un composé intermédiaire résultant lui-même de la fixation sur son précurseur d'un dérivé protégé d'acide glucuronique. Ainsi, 5 le procédé de H. YOSHIMURA et al. Chem. Pharm. Bull., 1965, vol. 16, 2114-2119, prévoit, comme réactifs d'hydrolyse, successivement du méthylate de sodium et une solution aqueuse d'hydroxyde de baryum; celui de C.W. HAND et al., Ann. Clin. Biochem., 1987, vol. 24, 153-160, prévoit comme 10 réactifs d'hydrolyse, successivement de l'ammoniaque concentrée et une solution aqueuse d'hydroxyde de baryum.

Il se trouve que ces deux procédés ne permettent d'aboutir qu'à la formation de traces infimes du produit désiré (< 1 %).

15 L'invention a pour but de remédier aux inconvénients de l'art antérieur et de mettre au point un procédé de synthèse de glucuronides d'époxy-4,5 morphinananes du genre en question dont le rendement est compatible avec une exploitation industrielle.

20 Or la demanderesse a eu le mérite d'établir que, de façon surprenante et inattendue, il était possible de synthétiser avec une pureté et des rendements élevés, en ayant recours notamment à une étape intermédiaire d'extraction particulière et, de préférence, à des moyens particuliers 25 d'hydrolyse dont il sera question ci-après, des glucuronides d'époxy-4,5 morphinananes du genre en question qui sont représentés par la formule I :

30



35

dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alcoxy inférieur, un radical acyloxy ou un radical oxy-β-D-glucopyranosyle,
- 5 - R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent ensemble le groupe  
"=O", ou

représentent chacun ou simultanément un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical amine, un radical azido ou un radical aminoalkyle,

10 l'un des deux pouvant également représenter un radical oxy-β-D-glucopyranosyle, étant entendu que les sommets 7 et 8 peuvent être réunis par une simple ou une double liaison,

15 - R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle,

- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical cycloalkyle substitué par un alkyle inférieur, un radical aryle substitué par un alkyle inférieur, un radical alcène inférieur ou

20 alcyne inférieur,

ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, leurs formes anhydres, solvatées, hydratées, polymorphes et leurs antipodes optiques.

Par "alkyle inférieur", on désigne des groupes hydrocarbonés linéaires ou ramifiés en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> et de préférence en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> tels que par exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, t-butyle et similaires, de préférence le radical méthyle.

Par "alcène inférieur", on désigne des groupes hydrocarbonés linéaires ou ramifiés en C<sub>2</sub> à C<sub>7</sub> dans lesquels au moins une liaison carbone-carbone est insaturée telle que les radicaux allyle, butényle, diméthylallyle et similaires.

Par "alcyne inférieur", on désigne des radicaux tels que le radical propargyle et similaires.

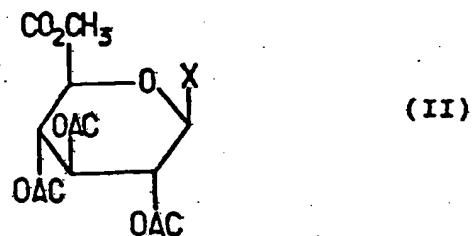
Par "cycloalkyle", on désigne des groupes hydrocarbonés cycliques en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub> tels que les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, et similaires, et de préférence le radical cyclopropyle.

5 Par "alcoxy inférieur", on désigne des radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> tels que les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy et similaires, et de préférence le radical méthoxy.

10 Par "aryle", on désigne des radicaux organiques dérivés d'un cycle aromatique par l'élimination d'un atome d'hydrogène tels que par exemple les radicaux phényle, pyridyle, thiényle ou furyle substitués par un atome d'halogène, un radical nitro, un radical amino, un radical azido, un radical alkyle inférieur ou alkoxy inférieur.

15 Par conséquent, le procédé conforme à l'invention qui comprend, dans une première étape, la réaction d'un composé de formule I', différent du composé de formule I en ce sens que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ne peuvent représenter le radical oxy-β-D-glucopyranosyle, avec un dérivé de formule II :

25



dans laquelle :

30 - X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, et  
 - Ac représente le radical acétyle,  
 après avoir protégé par acétylation la position 3 du dérivé de formule I' dans l'éventualité où l'on souhaite fixer le dérivé de formule II uniquement en position 6, et, dans une deuxième étape, l'hydrolyse du composé

ainsi obtenu pour transformer les radicaux acétyle en radicaux hydroxyle, est caractérisé par le fait que l'on extrait à l'aide d'un acide, à partir du milieu réactionnel obtenu à l'issue de la première étape, le composé résultant de la 5 réaction d'un composé de formule I' avec un dérivé de formule II, ce grâce à quoi ledit composé est obtenu sous forme du sel de l'acide en question.

C'est ce sel qui est ensuite soumis à l'étape d'hydrolyse.

10 De préférence, l'extraction du composé résultant de la réaction d'un composé de formule I' avec un dérivé de formule II est réalisée à l'aide d'acide chlorhydrique, donnant lieu par conséquent au chlorhydrate correspondant.

15 Dans un mode de réalisation avantageux du procédé conforme à l'invention, l'étape d'hydrolyse subséquente à la susdite extraction est effectuée par action d'au moins l'un des réactifs d'hydrolyse du groupe constitué par le carbonate de lithium, le méthylate de lithium et le lithium métal, le carbonate de lithium étant préféré.

20 En effet, il a été trouvé que, de façon inattendue et surprenante, les rendements en glucuronides d'époxy-4,5 morphinanées étaient accrus par rapport à ceux enregistrés relativement aux procédés de l'art antérieur d'environ 20 % grâce à l'étape intermédiaire d'extraction et d'environ 20 % supplémentaires grâce aux réactifs d'hydrolyse choisis conformément à l'invention.

25 Selon un autre mode de réalisation avantageux du procédé conforme à l'invention, l'acétylation, s'il y a lieu, du composé I' est effectuée au sein d'un tampon carbonate, et de préférence au sein du tampon  $\text{KHCO}_3 + \text{K}_2\text{CO}_3$ .

30 Les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I, ainsi que leurs formes anhydres,

solvatées, hydratées, polymorphes et leurs antipodes optiques sont obtenus de manière en elle-même connue.

Ainsi, les sels peuvent être obtenus par addition des composés du genre en question avec une quantité équimolaire d'un métal alcalin, par exemple le sodium, le potassium ou le lithium, ou d'un acide aminé comme par exemple la lysine, ou d'un acide organique ou minéral comme par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide tartrique et ses esters, l'acide fumarique ou l'acide salicylique.

Les formes anhydres peuvent être obtenues par séchage des composés du genre en question, par exemple à 70°C pendant environ 3 heures ou sous un vide poussé à l'aide d'une pompe à palettes ou à membrane.

Les formes solvatées et polymorphes peuvent être obtenues par la cristallisation des composés du genre en question avec un solvant tel que par exemple l'éther ou l'acétate d'éthyle.

Parmi les formes hydratées, les formes dihydrates peuvent être obtenues par séchage à température ambiante des composés du genre en question et les formes hémihydrates peuvent être obtenues par séchage des composés du genre en question sous vide à l'aide d'une trompe à eau.

En outre, le procédé conforme à l'invention s'applique indifféremment à la synthèse des glucuronides d'époxy-4,5 morphinananes dextrogyres ou lévogyres selon que le produit de départ est sous la forme dextrogyre ou lévogyre.

---

Grâce au procédé conforme de l'invention, il est possible d'obtenir des quantités du produit recherché suffisantes pour déterminer facilement ses propriétés pharmacologiques et toxicologiques.

5 Comme il a été indiqué plus haut, le procédé conforme à l'invention met en oeuvre essentiellement deux matières premières, à savoir un époxy-4,5 morphinané, comme par exemple la morphine, et un dérivé protégé de l'acide glucuronique.

10 Les époxy-4,5 morphinananes sont des composés stables dont la conservation ne pose pas de problème particulier ; il n'en est pas de même pour le dérivé protégé de l'acide glucuronique.

15 Or, la demanderesse a trouvé que de façon surprenante et inattendue, il était possible de rendre ce dernier produit susceptible d'être conservé pendant une durée supérieure à un an, dès lors qu'il est préparé sous forme cristallisée par cristallisation en stricte absence d'alcool, par exemple en présence d'éther ; cette 20 conservation étant de préférence assurée sous une température de -20 à -80°C.

Avantageusement la durée de conservation peut encore être augmentée pour atteindre environ 2 ans, par addition au dérivé protégé de l'acide glucuronique, 25 après sa cristallisation en stricte absence d'alcool, de carbonate de baryum ( $BaCO_3$ ) ou de carbonate de calcium ( $CaCO_3$ ) à raison d'1 à 10 % en poids par rapport au poids du mélange total.

30 Les exemples qui suivent permettront de mieux comprendre l'invention ; ils ne sont pas limitatifs et concernent des modes de réalisation avantageux de l'invention.

EXEMPLE 1Préparation du tétra-O-acétyl- $\beta$ -Dglucopyranuronate de méthyle.

200 g de D-glucurono-3,6 lactone sont ajoutés à  
5 une solution de 1,5 g d'hydroxyde de sodium dans 1500 ml  
de méthanol. Le mélange est agité pendant 1 heure et le  
méthanol est alors éliminé sous vide. Le résidu est dis-  
sous dans 460 ml de pyridine et 850 ml d'anhydride acé-  
tique sont ajoutés à 0°C. Après 24 heures à 0°C, le pré-  
10 cipité est filtré et recristallisé à partir d'éthanol.  
43 g de tétra-O-acétyl- $\beta$ -Dglucopyranuronate de méthyle  
sont obtenus.

Les données analytiques sont les suivantes : P.F. =  
177-178°C ;  $\alpha_D$  (c = 2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = + 8° ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200  
15 MHz) : 5,76 (d, 1H,  $H_1$ ,  $J_{1-2} = 10,0$  Hz) ; 5,23 (m, 3H,  
 $H_2 + H_3 + H_4$ ) ; 4,18 (d, 1H,  $H_5$ ,  $J_{4-5} = 10,0$  Hz) ; 3,75  
(s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , 3H) ; 2,12 (s, 1 O-COCH<sub>3</sub>, 3H) ; 2,04 (s, 2-4  
O-COCH<sub>3</sub>, 9H).

Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_{11}$ .  
20 Théorie (%) : C = 47,88 ; H = 5,36 ; O = 46,76.  
Trouvé (%) : C = 47,92 ; H = 5,33 ; O = 46,75.

EXEMPLE 2Préparation du bromo-1 $\alpha$  déoxy-1 tri-O-acétyl-2,3,4 Dglu-  
copyranuronate de méthyle.

25 153 g de tétra-O-acétyl- $\beta$ -Dglucopyranuronate de  
méthyle sont dissous dans 600 ml d'acide hydrobromique à  
30 % dans l'acide acétique et conservés toute la nuit à  
0°C. Le solvant est alors éliminé sous vide et le résidu  
est dissous dans 400 ml de chlorure de méthylène. Cette  
30 solution est extraite avec du bicarbonate de potassium  
aqueux et de l'eau, séchée sur du sulfate de sodium et  
le solvant est éliminé sous vide. Le sirop résiduel est  
cristallisé à partir d'éther et 135 g de bromo-1 $\alpha$  déoxy-  
1 tri-O-acétyl-2,3,4 Dglucopyranuronate de méthyle sont  
35 obtenus.

Les données analytiques sont les suivantes - P.F. = 104-107°C ;  $\alpha_D$  (c = 2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = + 196° ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) : 6,64 (s, 1H,  $J_{1-2} = 4,0$  Hz) ; 5,76 (d, 1H, H<sub>1</sub>,  $J_{1-2} = 10,0$  Hz) ; 5,62 (t, 1H, H<sub>4</sub>) ; 5,26 (t, 1H, H<sub>3</sub>) ; 4,86 (q, 1H, H<sub>2</sub>) ; 4,58 (d, 1H, H<sub>5</sub>,  $J_{4-5} = 10,0$  Hz) ; 3,75 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ; 2,10 (s, 3-O-COCH<sub>3</sub>, 3H) ; 2,04 (s, 6H, 2 et 4-O-COCH<sub>3</sub>).

Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_9\text{Br}$

Théorie (%) : C = 39,31; H = 4,31; O = 36,25; Br = 20,13.  
10 Trouvé (%) : C = 39,34; H = 4,33; O = 36,19; Br = 20,14.

EXEMPLE 3

Préparation d'acétyl-3 morphine.

Dans un erlenmeyer de 3 litres, on dissout 38,0 g de morphine ClH trihydrate (0,101 M) dans 400 ml d'eau distillée puis on alcalinise par du tampon carbonate (100 mM de  $\text{KHCO}_3$ /litre +  $\text{K}_2\text{CO}_3$  q.s.p. pH 9,0) jusqu'à pH 9,0. On vérifie le pH au pH-mètre, puis on agite à température ambiante pendant 1 heure. On ajoute ensuite en 15 2 fois 115 ml d'anhydride acétique (1,217 M) et 1,013 litres de  $\text{KHCO}_3$  à 20 % m/V (2,024 M). On agite après la fin de l'addition pendant 2 heures à température ambiante. On ajuste le pH de la solution à 9,50 au pH-mètre, puis on extrait à 5 reprises par 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On réunit les phases organiques, on les lave avec 300 ml 20 d'eau, on les sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre, on les filtre et on les évapore sous vide. A 26,0 g de résidu huileux jaune orangé (0,079 M) dissous dans 200 ml d'alcool absolu chauffé à 60°C, on ajoute 7,77 g d'acide sulfamique (0,080 M) dissous dans 20,0 ml d'eau distillée 25 chauffée à 60°C et on laisse cristalliser pendant 15 heures. On filtre et on sèche à l'étuve. On recristallise dans de l'alcool. On filtre et on sèche. Rendement : 27,0 g.

Les données analytiques sont les suivantes : P.F. = 30 207-208°C.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

10

IR (KBr) :  $\delta(\text{OH}) = 3305 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta(\text{NH}^+) = 2670 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta(\text{OCOCH}_3) = 1740 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta(\text{CH=CH}) = 1620 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{CH=CH arom.}) = 1575 \text{ cm}^{-1}$ .

$\alpha_D^2 (c = 2, \text{H}_2\text{O}) = -67^\circ$ .

UV ( $\text{H}_2\text{O}$ ): maximum à 280 nm (absorbance spécifique = 46).

5 RMN (DMSO  $d_6$ , 200 MHz) : 6,86 (d, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $J_{1-2} = 7,5 \text{ Hz}$ );  
 6,70 (d, 1H,  $\text{H}_1$ ); 5,65 (d, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $J_{7-8} = 10,0 \text{ Hz}$ ); 5,39  
 (d, 1H,  $\text{H}_8$ ); 4,92 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J_{5-6} = 6,0 \text{ Hz}$ ); 4,24 (m, 1H,  
 $\text{H}_6$ ); 2,70 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 2,31 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ,  $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$

10 Théorie (%): C = 53,76; H = 5,70; O = 26,38; N = 6,60  
 S = 7,56.

Trouvé (%): C = 53,70; H = 5,73; O = 26,52; N = 6,49.

#### EXEMPLE 4

15 Préparation du chlorhydrate hémihydrate d'[acétyl-3 (triacétyl-2,3,4  $\beta$ Dglucopyranoside)-6 yl-6 morphine] uronate de méthyle.

Une solution de 140 g de bromo-1 $\alpha$  déoxy-1 tri-O-acétyl-2,3,4 Dglucopyranuronate de méthyle dans 400 ml de benzène est ajoutée goutte à goutte à un mélange de 33 g d'acétyl-3 morphine et 70 g de carbonate d'argent dans 500 ml de benzène. Le mélange réactionnel est alors chauffé à reflux durant 5 heures. Après refroidissement les sels minéraux sont éliminés de la solution benzénique contenant la base obtenue par la susdite réaction; cette solution benzénique est concentrée sous vide à 200 ml et la susdite base est extraite de cette solution en 3 fois par de l'acide chlorhydrique dilué, ce qui donne lieu à la formation du chlorhydrate correspondant. Les extraits acides combinés sont extraits à leur tour 4 fois par du chlorure de méthylène. La couche organique à base de chlorure de méthylène qui contient les extraits acides est lavée avec de l'eau, séchée sur du sulfate de sodium et évaporée à sec sous vide. Le résidu visqueux résultant est cristallisé avec un mélange

d'acétate d'éthyle/éther (1/6), filtré et recristallisé avec un mélange d'éthanol/acétate d'éthyle (5/95) pour obtenir des cristaux jaune pâle. On obtient ainsi 52 g de chlorhydrate hémihydrate d'[acétyl-3 (triacétyl-2,3,4  $\beta$ Dglucopyranoside)-6 yl-6 morphine] uronate de méthyle, soit un rendement de 75 %. Les données analytiques sont les suivantes :  
 P.F.=172-174°C (décomposition);  $\alpha_D$  ( $c = 2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) = - 124°;  
 RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 6,83 (d, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $J_{1-2} = 7,5$  Hz); 6,70  
 (d, 1H,  $\text{H}_1$ ); 5,72 (d, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $J_{7-8} = 10,0$  Hz); 5,32 (d, 1H,  $\text{H}_8$ );  
 5,10 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J_{5-6} = 6,0$  Hz); 3,64 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 2,91  
 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 2,26 (s, 3H, 3-O-COCH<sub>3</sub>); 2,11 (s, 3H, 2'-O-COCH<sub>3</sub>); 1,99 (s, 3H, 3'-O-COCH<sub>3</sub>); 1,97 (s, 3H, 4'-O-COCH<sub>3</sub>).  
 Analyse élémentaire calculée pour :  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_{13}$ , ClH, 0,5  
 $\text{H}_2\text{O}$ .

Théorie (%): C = 55,78; H = 5,70; O = 31,34;  
 N = 2,03; Cl = 5,15.

Trouvé (%): C = 55,64; H = 5,70; O = 31,50;  
 N = 2,01; Cl = 5,15.

EXEMPLE 5 - Préparation du 6 $\beta$ Dglucuronide de morphine.

A une solution de 27,6 g du composé obtenu à l'exemple 4 dans 300 ml de méthanol, sont ajoutés 29,6 g de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 300 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à la température ambiante. Les sels minéraux sont séparés par filtration et les solvants sont éliminés sous vide. Le résidu est dissous dans 200 ml d'eau, le mélange réactionnel est porté à pH 6 et les solvants sont éliminés sous vide. Le résidu est chromatographié sur une colonne à gel de silice avec un mélange chlorure de méthylène/méthanol (3/1) en tant qu'éluant. Le résidu est ensuite purifié sur une résine échangeuse d'ions H<sup>+</sup> avec du méthanol aqueux en tant qu'éluant. On obtient 13,4 g de 6 $\beta$ Dglucuronide de morphine, soit un rendement de 72 %.

## 12

Les données analytiques sont les suivantes : P.F. = 245-  
250°C (décomposition) ;  $\alpha_D$  ( $c = 2$ ,  $H_2O$ ) = 148° ; RMN  
( $D_2O$ , 200 MHz) : 6,64 (d, 1H,  $H_2$ ,  $J_{1-2} = 8,0$  Hz) ; 6,57  
(d, 1H,  $H_1$ ) ; 5,77 (d, 1H,  $H_7$ ,  $J_{7-8} = 10,0$  Hz) ; 5,39  
5 (d, 1H,  $H_8$ ) ; 5,12 (d, 1H,  $H_5$ ,  $J_{5-6} = 6,0$  Hz) ; 2,74 (s,  
3H, N-CH<sub>3</sub>).

Analyse élémentaire calculée pour : C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>.

Théorie (%) : C = 59,86 ; H = 5,90 ; N = 3,04.

Trouvé (%) : C = 59,90 ; H = 5,88 ; N = 3,04.

10 EXEMPLE 6Préparation du 6βDglucuronide de morphine.

A une solution de 1,03 g du composé obtenu à l'exemple 4 dans 50 ml de méthanol, on ajoute 1,10 g Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 50 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à la température ambiante. Les sels minéraux sont séparés par filtration et les solvants sont éliminés sous vide. Le résidu est dissous dans 100 ml d'eau, le mélange réactionnel est porté à pH 6 et les solvants sont éliminés sous vide. Le résidu est dissous dans 50 ml d'eau et purifié par HPLC sur une colonne chargée de particules de silice octadécyle (ODS-silice) d'une granulométrie de 1-10 µm et élué avec 25 % de méthanol ou d'acetonitrile dans 10 mM d'un tampon dihydrogénophosphate de sodium à pH 2,1, (ajusté avec de l'acide phosphorique) contenant 1 mM de dodécylsulphate en tant que contre-ion. On obtient 0,49 g de 6βDglucuronide de morphine, soit un rendement de 71 %.

Les données analytiques sont les mêmes que celles mentionnées dans l'exemple 5.

30 EXEMPLE 7Préparation du 6βDglucuronide de morphine.

A une solution de 3,44 g du composé obtenu à l'exemple 4 dans 100 ml de méthanol, on ajoute 3,69 g de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 100 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à la température ambiante. Les sels

minéraux sont séparés par filtration et les solvants sont éliminés sous vide. Le résidu est alors dissous dans 100 ml d'eau, le mélange réactionnel est porté à pH 6 et les solvants sont éliminés sous vide. Le résidu est  
5 dissous dans 50 ml d'eau et purifié par HPLC sur une colonne chargée de copolymères styrène-divinylbenzène d'une granulométrie de 100-200 µm (Amberlite XAD-2) et élué avec du méthanol dans l'eau (1/1, v/v). On obtient 1,69 g de 6βDglucuronide de morphine, soit un rendement  
10 de 73 %.

Les données analytiques sont les mêmes que celles mentionnées dans l'exemple 5.

EXEMPLE 8

Préparation du 6βDglucuronide de morphine.

15 A une solution de 1,0 g du composé obtenu dans l'exemple 4 dans 50 ml de méthanol, on ajoute 0,46 g de LiOH, H<sub>2</sub>O. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante puis le méthanol est évaporé. Le résidu est dissous dans 50 ml d'eau et 0,55 g  
20 de LiOH, H<sub>2</sub>O sont ajoutés. Après 1 heure, le mélange réactionnel est porté à pH 6 et les solvants sont éliminés sous vide. Le produit résiduel est purifié comme dans les exemples 5, 6 ou 7. On obtient 0,32 g de 6βD-glucuronide de morphine, soit un rendement de 48 %.

25 Les données analytiques sont les mêmes que celles mentionnées dans l'exemple 5.

EXEMPLE 9

Préparation du 3,6-diglucuronide de morphine.

30 A une solution de 4,5 g de chlorhydrate de morphine dans 100 ml de méthanol, on ajoute 1,26 g de LiOH, H<sub>2</sub>O et 16,65 g de bromo-1α déoxy-1 tri-O-acétyl Dglucopyranuronate de méthyle. Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le résidu obtenu après évaporation du solvant est purifié comme indiqué dans les exemples  
35 5, 6 ou 7. On obtient 3,50 g de [(triacétyl-2,3,4 βD glucopyranoside)-3 yl-3 morphine] uronate de méthyle.

Dans un ballon tricol de 2 litres, on ajoute à une solution de 3,0 g de [triacétyl-2,3,4  $\beta$ Dglucopyranoside)-3 yl-3 morphine] uronate de méthyle dans 100 ml de benzène redistillé sur sodium, 3,18 g de carbonate d'argent puis 6,42 g de bromo-1 $\alpha$  déoxy-1 triacétyl-2,3,4 Dglucopyranuronate de méthyle dans 150 ml de benzène redistillé sur sodium. On chauffe à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, on élimine les sels d'argent par filtration puis on concentre le benzène à 50 ml par évaporation sous vide. On extrait par 5 fois avec 30 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N. On réunit les solutions acides et on les extrait 4 fois avec 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On réunit les phases organiques, on les lave avec 300 ml d'eau distillée, on les sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre, on les filtre et on les évapore sous vide. On dissout le résidu dans 100 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute 600 ml d'éther séché sur sodium et benzophénone, puis on cristallise sous agitation magnétique pendant 15 heures. On filtre à l'abri de l'humidité et on sèche à l'étuve à 70°C pendant 1 nuit. Rendement : 3,0 g.

A une solution de 2,5 g du dérivé précédent dans 50 ml de méthanol, on ajoute 1,70 g de  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  et 50 ml d'eau. Après 24 heures d'agitation à température ordinaire, les sels inorganiques sont séparés par filtration et les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans 100 ml d'eau, acidifié jusqu'à pH 6 et les solvants sont évaporés sous vide. Le produit résiduel est purifié selon les exemples 5, 6 ou 7 et on obtient 0,52 g de morphine-3,6  $\beta$ D glucuronide de morphine, soit un rendement lors de l'étape d'hydrolyse de 35 %.

Analyse élémentaire pour :  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_{15}$   
Théorie (%) : C = 54,63 ; H = 5,53 ; O = 37,64 ;  
N = 2,20.  
Trouvé (%) : C = 54,60 ; H = 5,62 ; O = 37,59 ;  
N = 2,19.

EXEMPLE 10Préparation du 3 $\beta$ Dglucuronide de morphine.

A une solution de 3,0 g de morphine base dans 50 ml de méthanol, on ajoute 1,1 g de LiOH, H<sub>2</sub>O et 14,62 g de bromo-1 $\alpha$  déoxy-1 tri-O-acétyl-2,3,4 Dglucopyranuroate de méthyle. Après agitation pendant 5 heures à température ambiante, on ajoute 3,11 g de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 50 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à la température ambiante puis les solvants sont évaporés. Le résidu est dissous dans 50 ml d'eau, le mélange réactionnel est porté à pH 9 et extrait quatre fois avec un mélange de chlorure de méthylène/méthanol (3/1) pour ôter la morphine non transformée. La couche aqueuse est éliminée sous vide. Le produit résiduel est purifié comme dans l'exemple 5 et on obtient 2,18 g de 3 $\beta$ Dglucuronide de morphine, soit un rendement lors de l'étape d'hydrolyse de 45 %.

Les données analytiques sont les suivantes : P.F. = 243-248°C (décomposition) ;  $\alpha$ D (C = 2, H<sub>2</sub>O) = -132° ; RMN (D<sub>2</sub>O, 200 MHz) : 6,56 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>1-2</sub> = 8,0 Hz) ; 6,42 (d, 1H, H<sub>1</sub>) ; 5,83 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>7-8</sub> = 10,0 Hz) ; 5,47 (d, 1H, H<sub>8</sub>) ; 5,25 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>5-6</sub> = 6,0 Hz) ; 2,66 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

Analyse élémentaire pour : C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>.  
Théorie (%) : C = 59,86 ; H = 5,90 ; N = 3,04.  
Trouvé (%) : C = 59,93 ; H = 5,86 ; N = 3,02.

16

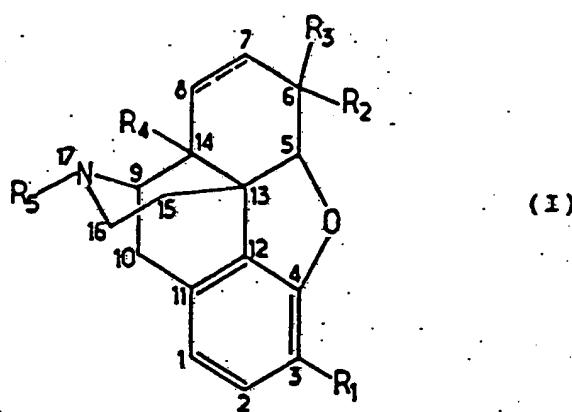
## REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de glucuronides d'époxy-4,5 morphinananes représentés par la formule I :

5

10

15



dans laquelle :

20 - R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alcoxy inférieur, un radical acyloxy ou un radical oxy-β-D-glucopyranosyle,

- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent ensemble le groupe  
"-O-", ou

25 représentent chacun ou simultanément un  
atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical amino,  
un radical azido ou un radical aminoalkyle,

l'un des deux pouvant également représenter un radical oxy-β-D-glucopyranosyle,  
étant entendu que les sommets 7 et 8 peuvent être réunis  
30 par une simple ou une double liaison,

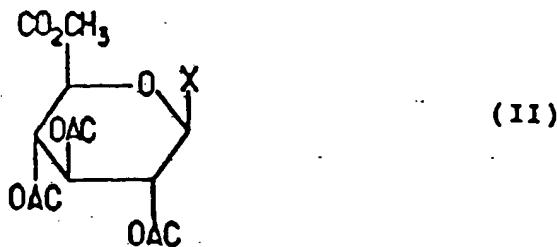
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un  
radical hydroxyle,

35 - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical cycloalkyle substitué  
par un alkyle inférieur, un radical aryle substitué par

un alkyle inférieur, un radical alcène inférieur ou alcyne inférieur,  
ainsi que des sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, des formes anhydres, solvatées, hydratées, polymorphes  
5 et des antipodes optiques des composés de formule I, procédé qui comprend dans une première étape la réaction d'un composé de formule I', différent du composé de formule I en ce sens que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ne peuvent représenter le radical oxy- $\beta$ -D-glucopyranosyle, avec un dérivé de formule II :

10

15



dans laquelle :

20

25

30

35

- X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, et
- Ac représente le radical acétyle,

après avoir protégé par acétylation la position 3 du dérivé de formule I' dans l'éventualité où l'on souhaite fixer le dérivé de formule II uniquement en position 6, et dans une deuxième étape l'hydrolyse du composé ainsi obtenu pour transformer les radicaux acétyle en radicaux hydroxyle, et qui est caractérisé par le fait que l'on extrait à l'aide d'un acide à partir du milieu réactionnel obtenu à l'issue de la première étape le composé résultant de la réaction d'un composé de formule I' avec un dérivé de formule II, ce grâce à quoi ledit composé est obtenu sous forme du sel de l'acide en question.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'acide est l'acide chlorhydrique.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caracté-

risé par le fait que l'étape d'hydrolyse est effectuée par

action d'au moins l'un des réactifs d'hydrolyse du groupe constitué par le carbonate de lithium, le méthylate de lithium et le lithium métal, le carbonate de lithium étant préféré.

5           4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'acétylation, s'il y a lieu, du composé I' est effectuée au sein d'un tampon carbonate.

10          5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que le tampon carbonate est le tampon  $\text{KHCO}_3$  +  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

15          6. Procédé selon les revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que le dérivé de formule II est préparé sous forme cristallisée, par cristallisation en stricte absence d'alcool.

15          7. Procédé selon les revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que l'époxy-4,5 morphinane mis en oeuvre est constitué par de la morphine.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 92/00846

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 C07H17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Vol. 34, No. 4, April 1991, WASHINGTON US pages 1272 - 1275 CARRUPT P. A. ET AL 'Morphine 6-glucuronide and Morphine 3-glucuronide as molecular chameleons with unexpected lipophilicity' see page 1275, column 1, line 21 - line 24 ---	1,2,4,7
Y	EP, A, 0 324 212 (BAKER CUMMINS PHARMACEUTICALS, INC.) 19 July 1989 see examples ----	3

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 December 1992 (07.12.92)	21 December 1992 (21.12.92)
Name and mailing address of the ISA/ EUROPEAN PATENT OFFICE Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00846

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN Vol. 37, No. 4, April 1989, TOKYO JP pages 955 - 957 K. OGURI, C.K. KUO AND H YOSHIMURA 'Synthesis and analgesic effect of normorphine-3- and -6-glucuronides'</p> <p>----</p>	1-7
A	<p>TETRAHEDRON LETTERS No. 4, 1968, OXFORD, UK pages 483 - 486 H. YOSHIMURA ET AL 'The synthesis of codeine and morphine D-glucuronides'</p> <p>----</p>	1-7

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200846  
SA 64352

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 07/12/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0324212	19-07-89	None	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°

PCT/FR 92/00846

## I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ?

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB  
**CIB 5 C07H17/00**

## II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée<sup>8</sup>

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	C07H

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté

## III. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS<sup>10</sup>

Catégorie <sup>9</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 34, no. 4, Avril 1991, WASHINGTON US pages 1272 - 1275 CARRUPT P. A. ET AL 'Morphine 6-glucuronide and morphine 3-glucuronide as molecular chameleons with unexpected lipophilicity' voir page 1275, colonne 1, ligne 21 - ligne 24	1,2,4,7
Y	EP,A,0 324 212 (BAKER CUMMINS PHARMACEUTICALS, INC.) 19 Juillet 1989 voir exemples	3
Y	—	3
	—	-/-

<sup>9</sup> Catégories spéciales de documents cités<sup>11</sup>

<sup>10</sup> "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

<sup>11</sup> "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

<sup>12</sup> "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

<sup>13</sup> "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

<sup>14</sup> "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

<sup>10</sup> "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

<sup>11</sup> "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

<sup>12</sup> "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

<sup>13</sup> "A" document qui fait partie de la même famille de brevets

## IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

**07 DECEMBRE 1992**

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

**21.12.92**

Administration chargée de la recherche internationale

**OFFICE EUROPEEN DES BREVETS**

Signature du fonctionnaire autorisé

**DAY G.J.**

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup>		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUE SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie <sup>15</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
A	<p>CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN. vol. 37, no. 4, Avril 1989, TOKYO JP pages 955 - 957 K. OGURI, C.K. KUO AND H YOSHIMURA 'Synthesis and analgesic effect of normorphine-3- and -6-glucuronides'</p> <p>-----</p>	1-7
A	<p>TETRAHEDRON LETTERS no. 4, 1968, OXFORD, UK pages 483 - 486 H. YOSHIMURA ET AL 'The synthesis of codeine and morphine D-glucuronides'</p> <p>-----</p>	1-7

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9200846  
SA 64352

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 07/12/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0324212	19-07-89	Aucun	

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82